

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 1 月 22 日 (22.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/006921 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 31/4439, 31/155, 9/32, 45/00, 47/08, 47/10, A61P 3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008790

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 10 日 (10.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-203119 2002 年 7 月 11 日 (11.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 小池 正彦 (KOIKE, Masahiko) [JP/JP]; 〒560-0021 大阪府 豊中市 本町 5 丁目 6-7-305 Osaka (JP). 小山 博義 (KOYAMA, Hiroyoshi) [JP/JP]; 〒618-0024 大阪府 三島郡島本町 若山台 2 丁目 2-20-204 Osaka (JP). 濱口 直 (HAMAGUCHI, Naoru) [JP/JP]; 〒567-0832 大阪府 茨木市 白川 2 丁目 6-11 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市淀川区 十三本町 2 丁目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING COATED PREPARATION

(54) 発明の名称: 被覆製剤の製造法

(57) Abstract: A process for producing coated preparations comprising preparations coated with pioglitazone hydrochloride, the coated preparations being useful as, for example, an antidiabetic agent and being excellent in preparation characteristics, such as elution of pioglitazone hydrochloride.

(57) 要約: 本発明は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法を提供する。



WO 2004/006921 A1

明 細 書

被覆製剤の製造法

5 技術分野

本発明は、糖尿病治療薬などとして有用な、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法に関する。

背景技術

- 10 チアゾリジンジオン化合物などのインスリン感受性増強剤とピグアナイド剤とを含む医薬組成物については、下記が報告されている。

- 1) インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素
15 阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせるなる医薬が報告されている（EP-A 749751）。

- 2) インスリンセンシタイザー、ピグアナイド抗過血糖薬および製薬上許容し得る担体を含む医薬組成物が報告されている（W098/57634）。

- 3) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体
20 を含み、チアゾリジンジオンが塩酸メトフォルミンの表面上に製剤化（formulate）された医薬組成物が報告されている（W001/35940）。

- 4) チアゾリジンジオン、塩酸メトフォルミンおよび製薬上許容し得る担体を含み、チアゾリジンジオンと塩酸メトフォルミンとが、それ自身の製薬上許容し得る担体内にそれぞれ分散された医薬組成物が報告されている（W001
25 /35941）。

- 5) (a) 活性成分として塩酸ピオグリタゾンまたはその製薬上許容し得る塩を含む第一層と、(b) 該第一層で少なくとも一部が囲まれ、活性成分としてピグアナイドを含む核とからなる核製剤（core formulation）が報告されている（W001/82875）。

6) ビグアナイド含有核の少なくとも一部を覆う塩酸ピオグリタゾン含有第一層を含み、該核および第一層の一方または両方が多糖類などの放出制御剤中に分散された核製剤(core formulation)が報告されている(USP6403121)。

5 発明の開示

糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤の製造方法の開発が望まれている。

本発明者らは、塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことにより、塩酸ピオグリタゾンの溶出性が優れた被覆製剤が得られることを見出した。本発明者らは、この知見に基づいて、さらに研究を進めた結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 15 1) 有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法；
- 2) 前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；
- 3) 活性成分を含有する核を、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングする前記 1) 記載の製造方法；
- 20 4) 活性成分が糖尿病治療薬である前記 3) 記載の製造方法；
- 5) 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である前記 4) 記載の製造方法；
- 6) ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである前記 5) 記載の製造方法；
- 7) 有機溶媒がアルコール類またはケトン類である前記 1) 記載の製造方法；
- 25 8) 有機溶媒がエタノールである前記 1) 記載の製造方法；
- 9) 有機溶媒溶解性のコーティング基剤がポリビニルピロリドンである前記 1) 記載の製造方法；
- 10) 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶

媒分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法；

- 1 1) 試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpm で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；
- 5 1 2) 試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpm でパドル法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、前記 1) 記載の製造方法により得られた被覆製剤；
- 10 などに関する。

本発明において用いられる塩酸ピオグリタゾンの平均粒子径は、好ましくは 0.5~500 μm 、さらに好ましくは 1~150 μm である。

- また、本発明において用いられる有機溶媒分散液は、有機溶媒溶液および有機溶媒懸濁液のいずれであってもよい。
- 15

- ここで、有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、2-メチル-1-プロパノールなどのアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピル、ギ酸エチルなどのエステル類；ヘプタンなどの炭化水素類；ジクロルメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの有機溶媒は、2 種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、有機溶媒は、水を含有していてもよく、有機溶媒が水を含有する場合の水の有機溶媒に対する割合は、例えば 50% (W/W) 以下であり、好ましくは 30% 以下 (w/w) であり、さらに好ましくは 20% 以下 (W/W) である。
- 20
- 25

有機溶媒は、好ましくはアルコール類またはケトン類であり、さらに好ましくはメタノール、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトンなどである。なかでも、エタノールが好ましい。

有機溶媒分散液における塩酸ピオグリタゾンの濃度は、例えば 1~25% (W

／W)、好ましくは1～15% (W／W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

「塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液」(以下、本発明の分散液と略記することがある) は、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する。

ここで、有機溶媒溶解性のコーティング基剤とは、前記有機溶媒(該有機溶媒は、2種以上の混合物であってもよく、水を含有していてもよい)に溶解し得るコーティング基剤を意味する。

なお、本明細書中、「有機溶媒溶解性」とは、例えば室温(好ましくは20℃)において、有機溶媒に2 (W／V) %以上溶解する性質を意味する。

「有機溶媒溶解性のコーティング基剤」としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート [AEA (商品名)、三共]、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE [オイドラギットE (商品名)、ロームファルマ社]、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

有機溶媒溶解性のコーティング基剤は、好ましくはポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなどであり、さらに好ましくはポリビニルピロリドンである。

有機溶媒溶解性のコーティング基剤は、本発明の分散液に溶解していてもよいし、懸濁していてもよいが、塩酸ピオグリタゾンの含量均一性に優れ、製剤強度の優れた被覆製剤を効率よく得るためには、該コーティング基剤は、本発明の分散液に溶解していることが好ましい。

本発明の分散液は、さらに、コーティング添加剤を含有していてもよい。該コーティング添加剤としては、例えば酸化チタン、タルク、三二酸化鉄などの遮光剤および／または着色剤；ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、ヒマシ油、ポリソルベート類などの可塑剤；クエン酸、酒石酸、リ

ンゴ酸、アスコルビン酸などの有機酸；乳糖、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドンなどが挙げられる。

コーティング添加剤が有機溶媒溶解性でない場合には、その平均粒子径は、
5 好ましくは $500\mu\text{m}$ 以下、さらに好ましくは $150\mu\text{m}$ 以下、特に好ましくは $75\mu\text{m}$ 以下である。このような平均粒子径のコーティング添加剤を用いることにより、塩酸ピオグリタゾンの含量均一性に優れ、製剤強度の優れた被覆製剤を効率よく得ることができる。

本発明の分散液における有機溶媒溶解性のコーティング基剤の濃度は、例
10 えば 1~25% (W/W)、好ましくは 2~20% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

本発明の分散液におけるコーティング添加剤の濃度は、例えば 0.2~25%
15 (W/W)、好ましくは 0.5~15% (W/W) である。このような濃度を採用することが、コーティングの作業性および得られる被覆製剤における塩酸ピオグリタゾンの含量均一性などの点から好ましい。

有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機
溶媒分散液でコーティングされる核（以下、本発明の核と略記することがあ
20 る）としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などの固形製剤が挙げられる。該固形製剤は、速放性製剤および放出持続型製剤（徐放性製剤）などの放出制御型製剤であってもよい。また、該固形製剤は、製剤分野において慣用の添加剤を含有してよく、また、公知の方法にしたがって製造することができる。該添加剤としては、例えば賦形剤、崩壊剤、
25 結合剤、滑沢剤、着色剤、pH調整剤、界面活性剤、徐放化剤、安定化剤、酸味料、香料、流動化剤などが挙げられる。これら添加剤は、製剤分野において慣用の量が用いられる。

賦形剤としては、例えばトウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファ化デンプン、アルファ化デンプ

ン、有孔デンプン等のデンプン類；乳糖、果糖、ブドウ糖、D-マンニトール、ソルビトール等の糖・糖アルコール類；無水リン酸カルシウム、結晶セルロース、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ等が用いられる。該崩壊剤の使用量は、固形製剤 100 重量部に対して、好ましくは 0.5～25 重量部、さらに好ましくは 1～15 重量部である。

10 結合剤としては、例えば結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム末などが挙げられる。該結合剤の使用量は、固形製剤 100 重量部に対して、好ましくは 0.1～50 重量部、さらに好ましくは 0.5～40 重量部である。

15 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウムなどが挙げられる。

着色剤としては、例えば食用黄色 5 号、食用赤色 2 号、食用青色 2 号などの食用色素、食用レーキ色素、三二酸化鉄などが挙げられる。

20 pH調整剤としては、クエン酸塩、リン酸塩、炭酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、酢酸塩、アミノ酸塩などが挙げられる。

界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコールなどが挙げられる。

25 徐放化剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 など）、セルロースアセテート（好ましくはアセチル含量が 39.3～40%のセルロースアセテート）、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースアセテート

プロピオネート、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース系高分子；アルギン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、
5 ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。該徐放化剤は、例えばフラックス増強剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、スクロース、ソルビトール、マンニトール、
10 ポリエチレングリコール（好ましくはポリエチレングリコール 400 など）、プロピレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアルコール、メタクリル酸コポリマー）、可塑剤（例、トリアセチン、アセチル化モノグリセリド、ブドウ
15 実油、オリーブ油、ゴマ油、アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレート、グリセリンソルビトール、ジエチロキサレート、ジエチルマレート、ジエチルフマレート、ジブチルスクシネート、ジエチルマロネート、ジオクチルフタレート、ジブチルセバケート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、グリセロールトリブチレート）などを含有していてもよい。徐放化剤の好適な例としては、（1）セルロースアセテート（好ましくはアセチル含量が 39.3～40%のセルロースアセテート）、ポリエチレング
20 リコール（好ましくはポリエチレングリコール 400 など）およびトリアセチンを含む半透膜コーティング；（2）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 および微結晶セルロースを含む徐放化組成物などが挙げられる。
25 安定化剤としては、例えばトコフェロール、エドト酸四ナトリウム、ニコチン酸アミド、シクロデキストリン類などが挙げられる。

酸味料としては、例えばアスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸などが挙げられる。

香料としては、例えばメントール、ハッカ油、レモン油、バニリンなどが

挙げられる。

流動化剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などが挙げられる。

上記した添加剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 5 本発明の核は、活性成分を含有していることが好ましい。ここで、活性成分としては、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などが挙げられる。これらの活性成分は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。また、活性成分は、2種以上の成分の適宜の割合での混合物であってもよい。

- 10 このように、本発明の核として、活性成分を含有する核を用いることにより、1) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 塩酸ピオグリタゾンまたは活性成分の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

- 15 ここで、糖尿病治療薬としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩酸塩、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、レグリキサ
- 20 (Reglixane)(JTT-501)、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO 99/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、BM-13-1258、MBX-102、GW-1536、LY-519818等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、
- 25

ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ピグアナイド剤[例、フェンフォルミン、メトフォルミン、ブフォルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩)等]、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等]、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLUT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療薬としては、例えばアルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDNF等)、神経栄養因子産生・分泌促進剤[例、WO 01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-(3-(2-メチルフェノキシ)プロピル)オキサゾールなど)]、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)が挙げられる。

高脂血症治療薬としては、例えばHMG-CoA還元酵素阻害薬(例、プ

ラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩等）など）、フィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィ布林酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなど）、スクアレン合成酵素阻害剤（例、WO 97/10224 に記載の化合物、例えば 1-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸 など）、ACAT 阻害剤（例、アバシマイブ（Avasimibe）、エフルシマイブ（Eflucimibe）など）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミンなど）、プロブコール、ニコチン酸系薬剤（例、ニコモール（nicomol）、ニセリトロール（niceritrol）など）、イコサペント酸エチル、植物ステロール（例、ソイステロール（soysterol）、ガンマオリザノール（ γ -oryzanol）など）などが挙げられる。

降圧剤としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシン II 拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 など）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満薬としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、隣リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 β 3 アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-30

7、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。

- 5 利尿薬としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、
- 10 スピロノラクトン、トリウムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

- 抗血栓薬としては、例えばヘパリン(例、ヘパリンナトリウム、ヘパリン
- 15 カルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など)、ワルファリン(例、ワルファリンカリウムなど)、抗トロンビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban)など)、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、パミテプラーゼ(pamiteplase)
- 20 など)、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など)などが挙げられる。

- 25 活性成分は、好ましくは糖尿病治療薬であり、さらに好ましくはビッグアニド剤であり、特に好ましくはメトフォルミンまたはその塩(好ましくは塩酸メトフォルミン)である。

本発明の核における活性成分の量は、例えば本発明の核100重量部に対して、例えば0.1~100重量部、好ましくは1~99重量部である。

本発明の核は、好ましくは活性成分(好ましくは糖尿病治療薬、さらに好

ましくはビグアナイド剤、特に好ましくは塩酸メトフォルミン)を含有する錠剤である。該錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。また、該錠剤は、例えば、製剤分野において慣用の方法を用い、活性成分を前記した添加剤とともに混合あるいは造粒した後混合し、ついで圧縮成形することにより、製造することができる。

ここで、混合は、例えばV型混合機、タンブラー混合機などの混合機を、造粒は、例えば、高速攪拌造粒機、流動造粒乾燥機などを用いて行われる。また、圧縮成形は、単発錠剤機、ロータリー式打錠機などを用い、通常5〜35 kN/cm²の圧力で打錠することにより行われる。

本発明の核に含まれる活性成分が一日1回投与薬剤でない場合(例えば一日2ないし3回投与の薬剤である場合)、該活性成分を含有する核は、放出持続型製剤であることが好ましい。

また、塩酸ピオグリタゾンと本発明の核に含まれる活性成分との配合安定性が悪い場合には、活性成分を含有する核を前記したコーティング基剤などでコーティングしてもよい。

本発明の核は、さらに好ましくはビグアナイド剤(好ましくは塩酸メトフォルミン)を含有する放出持続型製剤(好ましくは錠剤)である。このような製剤としては、例えばW099/47125に記載の放出制御医薬錠剤、W099/47128に記載の二層性放出制御送達システム、USP6340475に記載の放出制御型経口薬剤などが挙げられる。

ビグアナイド剤を含有する放出持続型製剤としては、

(1) セルロースアセテート(好ましくはアセチル含量が39.3〜40%のセルロースアセテート)、ポリエチレングリコール(好ましくはポリエチレングリコール400など)およびトリアセチンを含む半透膜コーティング(該半透膜コーティングは、穴または孔を有していてもよい)でコーティングされたビグアナイド剤含有錠剤;

(2) ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208および結晶セルロースを含む徐放化組成物とビグアナイド剤とを混合後、圧縮成形して得られ

る錠剤などが好ましい。

本発明の製造方法において、コーティングは、公知の方法にしたがって行われる。コーティングは、例えばフィルムコーティング装置を用いて行われる。

- 5 また、コーティングは、得られる被覆製剤 100 重量部に対して、本発明の核が通常 50～99 重量部、好ましくは 70～99 重量部、さらに好ましくは 70～98 重量部となるように行われる。

- さらに、本発明の製造方法によって得られる「塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤」（以下、本発明の被覆製剤と略記することがある）
10 に、被覆製剤の製剤強度の向上や着色等を目的とするコーティングを行ってもよい。該コーティングは、例えば前記したコーティング基剤などを用いて公知の方法にしたがって行うことができる。

- 本発明の被覆製剤の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤などが挙げられる。被覆製剤の剤形は、好ましくは錠剤である。
15 ここで、錠剤の形状は、丸形、キャプレット形、オブロング形等のいずれであってもよい。また、錠剤には、識別性のためのマークあるいは文字を印刷してあってもよく、分割用の割線を付してあってもよい。

- 本発明の被覆製剤中の活性成分の量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 0.01～99 重量部、好ましくは 0.1～99 重量部である。とりわけ、活性成分がピグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合、被
20 覆製剤中のピグアナイド剤の量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 5～98 重量部、好ましくは 15～96 重量部である。

- また、本発明の被覆製剤中の塩酸ピオグリタゾンの量は、例えば被覆製剤 100 重量部に対して、通常 0.01～25 重量部、好ましくは 0.01～15 重量部、さ
25 らに好ましくは 0.5～15 重量部である。

 本発明の被覆製剤は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができる。

 本発明の被覆製剤は、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性におい

て優れ、例えば糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）、耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患〔例、アルツハイマー病、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等〕、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤として有用である。

本発明の被覆製剤は、上記した各種疾患の2次予防（例、心筋梗塞などの心血管イベントの2次予防）および進展抑制（例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制、糖尿病患者における動脈硬化進展抑制）にも有用である。

本発明の被覆製剤の投与量は、成人（体重60 kg）1人あたり、塩酸ピオグリタゾンとして、7.5~60 mg/日、好ましくは15~60 mg/日、さらに好ましくは15~45 mg/日である。

また、本発明の被覆製剤が活性成分を含有する核を用いて得られる場合、該被覆製剤は、活性成分の有効量を含有していることが好ましい。例えば、活性成分がピグアナイド剤（好ましくは塩酸メトフォルミン）である場合の

有効量は、成人（体重 60 k g）1 人あたり、125～2550 m g / 日、好ましくは 250～2550 m g / 日である。

5 本発明の被覆製剤は、糖尿病治療薬、糖尿病性合併症治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗肥満薬、利尿薬、抗血栓薬などから選ばれる 1 種以上の薬剤（以下、併用薬剤と略記することがある）と組み合わせて用いてもよい。これら併用薬剤としては、前記活性成分として例示したものが用いられる。本発明の被覆製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用
10 薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の被覆製剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、被覆製剤 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ないし 100 重量部用いればよい。

15 このように、併用薬剤を用いることにより、1) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の作用の増強効果（薬剤作用の相乗効果）、2) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の投与量の低減効果（単独投与時と比較した場合の薬剤投与量の低減効果）、3) 本発明の被覆製剤または併用薬剤の二次的な作用の低減効果などの優れた効果が得られる。

20

本発明は、さらに、「塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法」に関する。

25

塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際して、本発明の製造方法を採用することにより、塩酸ピオグリタゾン溶出性に優れた被覆製剤を得ることができる。

本発明は、さらに、「試験液として p H 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液

を用い、37℃、100rpm で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」に関する。ここで、溶出試験は、日本薬局方第 14 改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常 900mL である。

「試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpm で回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」は、前記した本発明の被覆製剤と同様に、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができ、対象疾患、投与量なども前記した本発明の被覆製剤と同様である。

本発明は、さらに、「試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpm でパドル法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」に関する。ここで、溶出試験は、日本薬局方第 14 改正に記載の方法にしたがって行われる。また、試験液として用いられる「pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液」は、公知の方法にしたがって調製することができる。なお、試験液として用いられる塩酸・塩化カリウム緩衝液の使用量は、通常 900mL である。

「試験液として pH 2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpm でパドル法による溶出試験を行った際に、15 分後に 50%以上の塩酸ピオグリタゾン溶出する、本発明の製造方法によって得られた被覆製剤」は、前記した本発明の被覆製剤と同様に、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒトなど）に対して、経口的に安全に投与することができ、対象疾患、投与量なども前記した本発明の被覆製剤と同様

である。

以下に実施例、参考例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

- 5 以下の実施例および参考例で用いられる製剤添加剤（例、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルピロリドンポリエチレングリコール 6000、酸化チタン）としては、第十四改正日本薬局方適合品を用いた。

実施例

10 実施例 1

ポリビニルピロリドン（K-30） 18.9 g、ポリエチレングリコール 6000 3.6 g および塩酸ピオグリタゾン（平均粒子径 12 μ m） 7.5 g をエタノール 170 g に分散させ、コーティング液を得た。

- 15 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に Glucophage XR 錠（商品名）（塩酸メトフォルミンを 500 mg 含有する徐放錠）（ブリストルマイヤーズスクイブ社製）を 300 g 投入し、入口温度 80℃で、前記コーティング液（スプレー速度：1.0 g/分）を用いてコーティングを行い、塩酸メトフォルミン 500 mg/塩酸ピオグリタゾン 16.53 mg を含有する被覆製剤を得た。

20 実施例 2

ヒドロキシプロピルセルロース（グレード L、日本曹達（株）） 26.4 g、ポリエチレングリコール 6000 1.32 g、酸化チタン 2.64 g および塩酸ピオグリタゾン 16.5 g をエタノール 297 g に分散させ、コーティング液を得た。

- 25 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例 1 で得られた錠剤 300 g を投入し、入り口温度 60℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1 錠当たり 260 mg の被覆製剤を得た。

実施例 3

ヒドロキシプロピルセルロース（グレードSSL、日本曹達（株））26.4 g、ポリエチレングリコール6000 1.32 g、酸化チタン 2.64 gおよび塩酸ピオグリタゾン 16.5 gをエタノール297 gに分散させ、コーティング液を得た。

- 5 フィルムコーティング装置（ハイコーターミニ、フロイント社製）に、参考例1で得られた錠剤250 gを投入し、入り口温度60℃で、前記コーティング液を用いてコーティングを行い、1錠当たり259.7 mgの被覆製剤を得た。

10 参考例1

D-マンニトール2176 gおよびトウモロコシデンプン918 gを流動造粒乾燥機（FD-3S、パウレック社製）に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース102 gを含む水溶液1700 gを噴霧しながら造粒し、乾燥工程を経て造粒物を得た。得られた造粒末3012 gに結晶セルロース160.

- 15 2 gおよびステアリン酸マグネシウム32 gを加え、混合した。得られる混合末を打錠機（コレクト19K、菊水製作所製）（錠剤サイズ：8.5 mm φ、打錠圧9 KN/杵）で打錠し、1錠当たり244 mgの錠剤を得た。

試験例1

- 20 前述の実施例1で得られた被覆製剤について、0.3 M 塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH2.0）900 mLを用いた回転バスケット法（100 rpm）により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表1に示す。

〔表1〕 塩酸ピオグリタゾンの溶出率（%）

25

時間	15 分	30 分	45 分	60 分
実施例1	69.3	77.7	85.5	91.4

表1に示したように、本発明の製造方法により得られた被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

試験例 2

前述の実施例 2 及び実施例 3 で得られた被覆製剤について、0.3 M 塩酸・塩化カリウム緩衝液（37℃、pH 2.0）900 mL を用いたパドル法（50 rpm）により、塩酸ピオグリタゾンの溶出性を評価した。結果を表 2 に示す。

[表 2] 塩酸ピオグリタゾンの溶出率（%）

時間	15 分	30 分	45 分	60 分
実施例 2	69	93	99	101
10 実施例 3	72	97	99	100

表 2 に示したように、本発明の被覆製剤は、優れた塩酸ピオグリタゾン溶出性を示した。

産業上の利用可能性

- 15 本発明の製造方法により得られる被覆製剤は、糖尿病治療薬などとして有用であり、塩酸ピオグリタゾンの溶出性などの製剤特性において優れる。

請求の範囲

1. 有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングすることを特徴とする、被覆製剤の製造方法。
- 5 2. 請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。
3. 活性成分を含有する核を、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液でコーティングする請求項1記載の製造方法。
4. 活性成分が糖尿病治療薬である請求項3記載の製造方法。
- 10 5. 糖尿病治療薬がビグアナイド剤である請求項4記載の製造方法。
6. ビグアナイド剤が塩酸メトフォルミンである請求項5記載の製造方法。
7. 有機溶媒がアルコール類またはケトン類である請求項1記載の製造方法。
8. 有機溶媒がエタノールである請求項1記載の製造方法。
9. 有機溶媒溶解性のコーティング基剤がポリビニルピロリドンである請求
- 15 項1記載の製造方法。
10. 塩酸ピオグリタゾンでコーティングされた被覆製剤を製造するに際し、有機溶媒溶解性のコーティング基剤を含有する塩酸ピオグリタゾンの有機溶媒分散液を用いてコーティングを行うことを特徴とする、該被覆製剤からの塩酸ピオグリタゾン溶出性の改善方法。
- 20 11. 試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、100rpmで回転バスケット法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。
12. 試験液としてpH 2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液を用い、37℃、50rpm
- 25 でパドル法による溶出試験を行った際に、15分後に50%以上の塩酸ピオグリタゾンを溶出する、請求項1記載の製造方法により得られた被覆製剤。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ A61K31/4439, 31/155, 9/32, 45/00, 47/08, 47/10, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl¹ A61K31/4439, 31/155, 9/32, 45/00, 47/08, 47/10, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/82875 A2(AEROPHARM TECHNOLOGY INC.) 2001.11.08 & AU 2001027535 A & US 2001/046515 A1 & US 6403121 B1	1-12
PX	WO 03/005995 A1(AEROPHARM TECHNOLOGY INC.) 2003.01.23 (ファミリーなし)	1-12
X	WO 00/28990 A1(SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.) 2000.05.25 & BR 9915215 A & EP 1128827 A1 & JP 2002-529505 A & NO 2001002351 A & HR 2001000342 A & ZA 2001003842 A & BG 105570 A & US 2003/153607 A1 & EG 22344 A	1, 2, 7-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.09.03

国際調査報告の発送日

07.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/35941 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 2001.05.25 & BR 2000015605 A & EP 1231918 A2 & JP 2003-514012 A & BG 106747 A	1-12
X	WO 01/35940 A2 (SMITHKLINE BEECHAM P. L. C.) 2001.05.25 & EP 1231917 A2 & JP 2003-514011 A	1-12